

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-06-026

· 临床交流 ·

· CLINICAL COMMUNICATION ·

巴曲酶联合双联抗血小板治疗急性脑梗死的效果

张恒媛¹, 曹丽晶¹, 陈骏²

(1.南阳市第一人民医院综合ICU, 南阳 473000; 2.南阳医学高等专科学校第一附属医院神经内科, 南阳 473000)

摘要 **目的** 观察巴曲酶联合双联抗血小板治疗急性脑梗死的临床效果。**方法** 选取98例急性脑梗死患者, 按照随机数字表法将患者分为双联组和巴曲酶组, 每组49例。双联组采用双联抗血小板治疗, 巴曲酶组采用巴曲酶联合双联抗血小板治疗, 比较两组患者的血小板活性、纤溶系统功能、血管内皮功能、脑部血流情况及不良预后发生情况。**结果** 在不同治疗方案下, 巴曲酶组的血小板聚集率(PAgT)、血小板黏附率(PAdT)、D-二聚体(D-D)和纤维蛋白原(FIB)的水平均低于双联组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 巴曲酶组的纤溶酶原激活抑制物(PAI-1)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、内皮素-1(ET-1)的水平均低于双联组, 一氧化氮(NO)水平高于双联组($P < 0.05$); 巴曲酶组的血浆黏度、高切黏度、低切黏度、低灌注指数(HIR)均低于双联组($P < 0.05$); 巴曲酶组的不良预后发生率为4.08%(2/49), 低于双联组的20.41%(10/49) ($P < 0.05$)。**结论** 巴曲酶联合双联抗血小板能通过抑制血小板活性、改善纤溶系统功能而促进急性脑梗死患者的血管内皮功能及脑部血流情况, 对降低不良预后发生风险有积极意义。

关键词: 急性脑梗死; 巴曲酶; 双联抗血小板; 血小板活性; 纤溶系统功能

中图分类号: R743

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)06-0166-06

Effects of batroxobin combined with dual antiplatelet therapy in the treatment of acute cerebral infarction

ZHANG Hengyuan¹, CAO Lijing¹, CHEN Jun²

(1. Department of Comprehensive ICU, Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473000, China;

2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China)

Abstract **Objective** To observe the clinical efficacy of batroxobin combined with dual antiplatelet therapy in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods** 98 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into the dual group and batroxobin group using the random number table method, with 49 cases in each group. The dual group were received dual antiplatelet therapy, while the batroxobin group were received a combination of batroxobin and dual antiplatelet therapy. The platelet activity, fibrinolytic system function, vascular endothelial function, cerebral blood flow, and adverse prognosis were compared between two groups of patients. **Results** Under different

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(LHGJ20201215)。

第一作者: 张恒媛, 本科, 护师, 研究方向为脑梗死, zhanghengyuan90@163.com。

treatment regimens, the levels of platelet aggregation (PAgT), platelet adhesion in Patroase (PAdT), D-dimer (D-D) and fibrinogen (FIB) in the batroxobin group were lower than those in the dual group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of plasminogen activation inhibitor (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PA), and endothelin-1 (ET-1) in the batroxobin group were lower than those in the dual group, while NO was higher in the dual group ($P < 0.05$). The plasma viscosity, high shear viscosity, low shear viscosity, and low perfusion index (HIR) in the batroxobin group were all lower than those in the duplex group ($P < 0.05$). The incidence of poor prognosis in the batroxobin group was 4.08% (2/49) lower than that in the dual group of 20.41% (10/49) ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of batroxobin and dual antiplatelet therapy can promote vascular endothelial function and cerebral blood flow in patients with acute cerebral infarction by inhibiting platelet activity and improving fibrinolytic system function, which has a positive significance in reducing the risk of adverse prognosis.

Keywords: acute cerebral infarction; batroxobin; dual antiplatelet therapy; platelet activity; fibrinolysis system function

急性脑梗死为临床常见疾病,多见于40岁以上中老年群体。该病起病急、病情进展快,发病原因多与脑动脉的粥样硬化病变及其引发的脑组织软化、坏死相关。因神经功能缺损,此类患者发病后存在较高致残风险,若治疗不当还可能对患者生命安全造成严重威胁,在改善脑组织血液循环同时积极减轻脑损伤为治疗该病的主要方向^[1-2]。静脉溶栓为治疗早期脑梗死的重要方法,对抑制病情进展、挽救缺血半暗带组织均有重要意义。但静脉溶栓具有严格时间窗要求,此疗法仅适用于发病4.5~6.0 h的早期患者^[3]。替罗非班为临床常见抗血小板聚集药,可通过降低血小板活性而改善局部凝血、纤溶系统功能,对于部分无溶栓指征的患者来说,替罗非班的时间窗较快,经静脉注射替罗非班桥接双联为抗血小板超时间窗患者的常见治疗措施。虽然上述常规疗法可一定程度上缓解患者临床症状,但是仍有部分患者会不可避免的发展为进展性脑梗死^[4-5]。巴曲酶是一种提取自矛头蛇蛇毒的蛋白水解酶,可通过改善凝血、纤溶系统而抑制血栓形成,对改善局部微循环有重要意义^[6]。基于此,本研究旨在观察巴曲酶联合双联抗血小板治疗急性脑梗死的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南阳市第一人民医院2022年1月至2023年12月收治的98例急性脑梗死患者,按照随机数字表法将患者分为双联组和巴曲酶组,每组49例。双联组男25例,女24例;年龄45~65岁,平均

(55.3±5.3)岁;入院时卒中量表(NIHSS)评分为10~20分,平均(15.3±5.4)分;30例为基底动脉梗死,19例为椎动脉梗死。巴曲酶组男26例,女23例;年龄47~63岁,平均(55.3±5.3)岁;入院时NIHSS评分为12~18分,平均(15.3±5.2)分;32例为基底动脉梗死,17例为椎动脉梗死。两组一般资料无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。本研究已获得南阳市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(批准文号:DY1203-2022)。患者及家属充分了解研究内容,并签署知情同意书。

纳入标准:①根据相关标准^[7]诊断为急性脑梗死;②发病时间不少于6 h;③入院时NIHSS^[8]评分不低于10分。

排除标准:①参与本研究前已接受其他药物或急诊手术治疗;②经病史调查,确认既往有重要脏器损伤或其他心脑血管病;③合并恶性肿瘤;④有精神疾病或先天认知发育障碍。

1.2 方法

双联组采用双联抗血小板治疗:予以患者针对性吸氧、降糖、降压、调脂后,按照0.4 μg/(kg·min)的速率经静脉泵注替罗非班,连续用药30 min后,将给药速率降低至0.1 μg/(kg·min)后继续泵注24 h。治疗结束后,实施双联抗血小板治疗,予以患者口服阿司匹林(青海制药厂有限公司,国药准字:H63020201),每次100 mg/次,每日1次,予以口服氯吡格雷(江苏联环药业股份有限公司,国药准字:H20203534),每次75 mg,每日1次。连续治疗14 d。

巴曲酶组采用巴曲酶联合双联抗血小板治疗:

本组取 10 U 巴曲酶注射液加入至 250 mL 浓度为 0.9 % 的氯化钠注射液混匀后经静脉滴注。之后按照每次 5 U、隔日用药 1 次维持治疗,其余常规治疗、替罗非班用法及双联抗血小板治疗方法与双联组一致。本组连续治疗 14 d。

1.3 观察指标

①采用 INNOVANCE PFA-200 型血小板分析仪(购自德国西门子股份公司)检测两组的 PAgT、PAdT。取 2 mL 外周静脉血为检测样本,统一作抗凝处理后,以 3 000 r/min 的速度离心 5 min 后,经酶联免疫法检测两组的 D-D、FIB,检测设备为 Elx 800TS 酶标仪(购自美国伯腾仪器有限公司),检测时间分别为疗开始前 1 d 清晨空腹时及治疗结束后次日清晨空腹时。②检测两组的 PAI-1、t-PA、ET-1、NO 等血管内皮功能指标。检测样本、方法、设备及检测时间与 D-D、FIB 一致。③采用 Optima CT660 型脑部 CT(购自北京瑞强兴达医疗设备有限公司)

扫描全脑。检测两组患者脑血管血浆黏度、高切黏度、低切黏度,检测样本与时间同上。④治疗结束后随访 1 年,统计两组肢体活动障碍、感觉障碍、语言障碍、认知障碍等不良预后发生情况。

1.4 统计学方法

数据采用软件 SPSS 22.0 处理,计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板活性及纤溶系统功能指标

治疗前,两组患者的血小板活性及纤溶系统功能指标无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,巴曲酶组的 PAgT、PAdT、D-D、FIB 测得值均低于双联组($P < 0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 两组血小板活性及纤溶系统功能指标比较

组别	n /例	PAgT/%		PAdT/%		D-D/($\mu\text{g/L}$)		FIB/(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
巴曲酶组	49	55.23 $\pm$ 10.22	35.22 $\pm$ 5.24*	50.25 $\pm$ 10.41	27.41 $\pm$ 5.26*	152.33 $\pm$ 20.34	102.45 $\pm$ 20.46*	7.33 $\pm$ 1.26	3.18 $\pm$ 0.25*
双联组	49	55.36 $\pm$ 10.14	38.43 $\pm$ 5.18*	50.32 $\pm$ 10.29	30.26 $\pm$ 5.42*	151.46 $\pm$ 20.49	117.46 $\pm$ 20.45*	7.41 $\pm$ 1.25	4.33 $\pm$ 0.18*
t		0.063	3.050	0.034	2.666	0.211	3.632	0.316	26.131
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 血管内皮功能指标

治疗前,两组患者的血管内皮功能指标无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,巴曲酶组的 PAI-1、t-PA、

ET-1 水平均低于双联组,NO 水平高于双联组($P < 0.05$),结果如表 2 所示。

表 2 两组血管内皮功能指标比较

组别	n /例	PAI-1/(ng/mL)		t-PA/(ng/mL)		ET-1/(ng/L)		NO/($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
巴曲酶组	49	18.44 $\pm$ 3.26	10.23 $\pm$ 2.24*	10.23 $\pm$ 2.45	3.35 $\pm$ 0.18*	80.23 $\pm$ 10.26	50.41 $\pm$ 10.33*	21.44 $\pm$ 5.28	38.45 $\pm$ 5.36*
双联组	49	18.35 $\pm$ 3.31	12.29 $\pm$ 3.23*	10.31 $\pm$ 2.21	4.26 $\pm$ 0.74*	80.31 $\pm$ 10.34	55.39 $\pm$ 10.26*	21.32 $\pm$ 5.25	35.27 $\pm$ 5.18*
t		0.136	3.491	0.170	8.364	0.038	2.394	0.113	2.986
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 脑部血流参数

治疗前,两组患者的脑部血流情况无统计学差异($P>0.05$);治疗后,巴曲酶组的脑血管血浆黏度、高切黏度、低切黏度、HIR 均低于双联组($P<0.05$),结果如表 3 所示。

表 3 两组脑部血流参数比较

组别	n/例	血浆黏度/(mPa·s)		高切黏度/(mPa·s)		低切黏度/(mPa·s)		HIR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
巴曲酶组	49	5.49±1.26	1.25±0.33*	19.23±3.25	8.26±1.33*	12.44±3.25	5.52±1.33*	3.29±0.36	0.34±0.18*
双联组	49	5.35±1.33	2.35±0.75*	19.31±3.16	10.44±2.36*	12.39±3.34	6.28±1.44*	3.34±0.25	0.72±0.16*
<i>t</i>		0.535	9.397	0.124	5.633	0.075	2.714	0.799	11.045
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 不良预后发生率

随访期间,巴曲酶组的不良预后发生率为 4.08%(2/49),低于双联组的 20.41%(10/49)($P<0.05$),结果如表 4 所示。

表 4 两组不良预后发生率比较

组别	n/例	肢体活动障碍/例	感觉障碍/例	语言障碍/例	认知障碍/例	不良预后发生率/%
巴曲酶组	49	1	1	0	0	4.08
双联组	49	2	3	3	2	20.41
χ^2						6.078
<i>P</i>						<0.05

3 讨论

脑梗死为一种具有较高致残率与致死率的脑血管疾病,在患者发病初期尽快实施静脉溶栓治疗能一定程度溶解梗死部位血栓,可在挽救缺血半暗带的同时有效抑制病情进展。阿替普酶为急性脑梗死常用的静脉溶栓药,但此方法对患者发病时间有要求,临床应用存在局限性^[9]。血管内介入治疗为超溶栓时间窗患者的重要治疗方法,支架介入取栓术为常见血管内介入治疗的疗法之一,但有研究^[10-11]表明,支架介入取栓术的手术指征较为严格,对于部分侧支循环功能较差的患者来说,此治疗方法的 风险较高,容易导致患者发生大面积脑梗死。因此,针对无溶栓指征的急性脑梗死,临床仍将抗血小板药物疗法作为其超时间窗救治的首选措施。目前,临床用于急性脑梗死超时间窗救治的抗血小板药物主要包括阿司匹林及氯吡格雷,前者是一种经典的抗

血小板药物,能通过减少促血小板活化的血栓素 A2 而直接抑制血小板活性;后者是一种前体类抗血小板药,可通过影响药物代谢酶活性而阻断血小板与其纤维蛋白原受体相结合,进而产生抗血小板聚集的效果^[12-13]。

急性脑梗死患者病情进展考虑与血小板过度活化相关,上述抗血小板药物能间接抑制血小板聚集,但无法从根本上降低血小板活性。替罗非班是一种可直接作用于血小板最终活化环节的血小板受体拮抗剂,此药能通过与血小板的 GPIIb/IIIa 受体相结合而直接阻断其聚集、黏附过程,可从根本上直接降低血小板活性,因此临床常会采取替罗非班桥接双联抗血小板疗法治疗急性脑梗死^[14]。相关研究^[15-16]表明,早期脑梗死患者血管内形成的血栓可促使脑部血液凝集并引起凝血、纤溶系统功能紊乱及脑血流动力学异常,FIB 为脑动脉内血栓形成的重要底物,通过下

调 FIB 表达能有效解除脑部血液高凝状态并促进脑血流恢复。FIB 为巴曲酶的主要作用靶点,此药可通过对凝血因子 Xa 活性产生竞争性抑制作用,进而降低血小板活性、下调 FIB 表达,并进一步改善纤维系统功能。本研究结果显示,巴曲酶组治疗后的 PAgt、PAAdT、D-D、FIB 均低于双联组,提示与单独实施替罗非班桥接双联抗血小板治疗相比,采用巴曲酶序贯替罗非班,并联合双联抗血小板治疗更有利于降低急性脑梗死的血小板活性,并促进纤溶系统功能恢复。炎症反应可能与血管内皮细胞损伤存在一定关联,炎症会反复刺激血管内皮组织,血管内皮组织在自身反复修复过程中及炎症反应反复刺激下会导致组织增厚、血流受阻。当血管内皮细胞损伤时,会释放大量的 PAI-1、t-PA,并导致 ET-1 水平升高。巴曲酶为一种提取自蛇毒的高纯度凝血酶,可通过降解 FIB 而避免血栓形成,除可改善脑梗死患者的凝血、纤溶系统功能外,此药还可促使部分血栓溶解,对改善脑梗死患者的血管内皮功能也有积极影响^[17-18]。本研究中,巴曲酶组的 PAI-1、t-PA、ET-1 水平均低于双联组,NO 含量高于双联组,这一研究结果进一步证实了巴曲酶在改善脑梗死血管内皮功能方面的应用价值。巴曲酶可增强纤溶系统活性并促使血栓溶解,可通过降低血液黏度而改善脑梗死的脑部血流情况,将此药辅助用于双联抗血小板治疗更有利于改善患者脑血流参数,可降低不良预后发生风险^[19]。故本研究中,巴曲酶组的脑血管血浆黏度、高切黏度、低切黏度、HIR 的测得值均低于双联组,对应的不良预后发生率也低于双联组。

4 结论

巴曲酶序贯替罗非班联合双联抗血小板疗法能有效抑制急性脑梗死的血小板活性并增强纤溶系统功能,对减轻血管内皮损伤、降低不良预后发生风险均有积极意义。

参考文献

[1] 梁菊萍,杨旸,董继存.急性脑梗死患者流行病学调查及危险因素[J].中国老年学杂志,2021,41(12):2484-2487.

[2] NGUYEN N B, NGUYEN THI H H, THI H L, et al. Results of acute cerebral infarction treatment with hyperbaric oxygen therapy, 2020 - 2022 [J]. Int Marit Health, 2023, 74(4): 265-271.

[3] ZÜRCHER E, RICHOS B, FAOUZI M, et al. Differences in ischemic anterior and posterior circulation strokes: a clinico-radiological and outcome analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(3): 710-718.

[4] 邓惠慧,宁晓明,吴子强.双联抗血小板联合丁苯酞序贯治疗超时间窗急性进展性脑梗死的临床研究[J].深圳中西医结合杂志,2021,31(10):126-128.

[5] 张芬.替罗非班治疗超时间窗急性脑梗死的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2021,14(6):61-63.

[6] 曲典,付博,刘嘉慧,等.巴曲酶同时联合双抗治疗急性脑梗死的有效性及安全性分析[J].航空航天医学杂志,2023,34(11):1287-1290.

[7] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J].中国现代神经疾病杂志,2019,19(11):897-901.

[8] YAMAL J M, GROTTA J C. National institutes of health stroke scale as an outcome measure for acute stroke trials[J]. Stroke, 2021, 52(1): 142-143.

[9] 郑鹏宇,江顺福,白文婷,等.急性脑梗死阿替普酶静脉溶栓的药学研究[J].中国当代医药,2021,28(34):54-56, 60.

[10] 吴卫平,王宁,张杨,等.TREVO 支架取栓术治疗分支动脉病变致急性缺血性卒中疗效及安全性研究[J].中国现代神经疾病杂志,2020,20(8):733-739.

[11] 袁美云.双联抗血小板聚集药物联合丁苯酞对急性脑梗死患者脂肪因子水平的影响[J].黑龙江医学,2023,47(14):1721-1723.

[12] 郭佳银.硫酸氢氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性脑梗死的临床效果[J].临床合理用药,2023,16(5):46-48,55.

[13] 单秀艳.急性进展性脑梗死患者应用氯吡格雷联合阿司匹林治疗的临床效果分析[J].中国现代药物应用,2022,16(19):87-90.

[14] 张光妍,高俊杰,陈文荣,等.小剂量替罗非班联合双抗血小板治疗进展性脑梗死的效果观察[J].广东医科大学学报,2018,36(3):285-287.

[15] 李森霞,赵智丽,廖春梅.巴曲酶注射液联用阿司匹林治疗急性脑梗死的临床疗效[J].天津药学,2021,33(2):43-45.

[16] 段丹丹,张雅君.巴曲酶注射液与注射用纤溶酶治疗急

- 性缺血性脑卒中的有效性及经济性研究[J].中国药物应用与监测,2022,19(1):1-3.
- [17] HARA T, SAKUMA M, FUJIE T, et al. Cadmium induces plasminogen activator inhibitor-1 via Smad2/3 signaling pathway in human endothelial EA.hy926 cells[J]. J Toxicol Sci, 2021, 46(5):249-253.
- [18] 陈文鑫,李鑫,梁小清,等.巴曲酶序贯替罗非班治疗超溶栓时间窗急性脑梗死的临床效果[J].中国当代医药, 2023, 30(10):113-117.
- [19] 姜政纲.巴曲酶治疗急性脑梗死的疗效及安全性分析[J].中国实用医药, 2021, 16(23):7-9.
- [收稿日期:2024-07-10]
- [责任编辑:郭海婷 英文编辑:李佳睿]